ÜBER DIE AUSSCHEIDUNG VON LANGZEITSULFONAMIDEN UNTER DER WIRKUNG VON SALURETIKA

Lieselotte Knispel

1962

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. H. Schwiegk

ÜBER DIE AUSSCHEIDUNG VON LANGZEITSULFONAMIDEN UNTER DER WIRKUNG VON SALURETIKA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

R. UNIV. BIBLIOTHEK LEIPZIG

vorgelegt von

Lieselotte Knispel

aus Schwiebus

München 1962

Charlotte Schön, Druckerei, München 13, Barer Strasse 35, Tel. 22 13 80

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Privat-Dozent Dr. W. LANG
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1962

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

I. A. Moderne Depotsulfonamide 7
a) Allgemeines 7
1. Depotsulfonamide, ihre gute Wirksamkeit auf Grund ihrer Resorption, Verweildauer und Ausscheidung im Organismus. 7
2. Allgemeine Betrachtungen über Resorption, Resorptionsgeschwindigkeit, Ausscheidung, Ausscheidungsgeschwindigkeit, Kumulation, Azetylierungsgrad und Clearance der Sulfonamide. 10
b) Spezielle Resorption und Ausscheidung bei Pallidin. Seine Verträglichkeit und Anwendung. 13
B. Moderne Diuretika 15
a) Allgemeines 15
1. Diuretika, ihre verschiedenen Angriffspunkte und Wirkungsweisen. 15
2. Beispiele moderner Diuretika 18
b) Spezielle Wirkungsweise und Eigenschaften des Esmarins. 18
c) Ziel der Arbeit 20

II. Experimenteller Teil 20
a) Schilderung der Methode 20
b) Schilderung der Versuchsanordnung 20
1. Bestimmung des Sulfonamidgehaltes im Blutplasma. 21
2. Bestimmung des Sulfonamidgehaltes im Urin. 22
3. Berechnung der Ergebnisse. 23
c) Mitteilung der Ergebnisse 24
1. Auswahl der Patienten 24
2. Vergleichende Betrachtung der Ergebnisse mit und ohne Verabreichung von Diuretikum. 24

III. Diskussion der Ergebnisse 27

IV. Zusammenfassung 29

V. Einzelwerttabellen 30

VI. Literaturverzeichnis 35

I. A. MODERNE DEPOTSULFONAMIDE

a) Allgemeines

1. Depotsulfonamide, ihre gute Wirksamkeit auf Grund ihrer Resorption, Verweildauer und Ausscheidung im Organismus.

Ein Nachteil der Sulfonamid-Therapie bestand bisher in der hohen Gesamtdosierung (selbst bei den Kombinations-Sulfonamiden noch ca. 4 g täglich) und den dadurch bedingten subjektiven Beschwerden und den lästigen zu häufigen Verabreichungen. So ging die neuere Entwicklung zum Teil auf Verbindungen aus, die bei Konstanz eines Gewebs- und Blutspiegels unter Reduzierung der Gesamtdosis eine nur einmalige, höchstens zweimalige Verabreichung zur Erlangung des Tagesquantums erfordern. Diesem Ziel dienten die verschiedensten Abwandlungen älterer Präparate und die Synthese neuer Sulfonamid-Derivate.

Es entstanden die Depotsulfonamide, die diese Forderungen weitgehend rechtfertigen. Sie sind charakterisiert durch:

1. Rasche Resorption aus dem Magen-Darmtrakt.
2. Konstante, langanhaltende, therapeutisch wirksame Blutspiegelwerte.
3. Gute Penetration und Diffusion in Körperflüssigkeiten und Geweben.
4. Langsame Ausscheidung und gute Löslichkeit im Urin.
5. Niedrige Initial- und Unterhaltungsdosen.
6. Geringe Nebenerscheinungen.
7. Gute bakteriostatische Wirksamkeit, analog den bekannten Sulfonamiden.

Da die Blut- und Urinkonzentrationen eines Medikamentes weitgehend für die Beurteilung seiner möglichen therapeutischen Wirkung notwendig sind, diese aber auch von dem Bezugssystem Konzentration-Zeit (BKS) abhängig sind, d.h. Anhaltspunkte für die optimale Applikationsart und -intervall geben, schneiden die Depotsulfonamide bei dieser Beurteilung besonders günstig ab. Die Blut- und Urinkonzentration bzw. Blutspiegel und Ausscheidung werden dabei im allgemeinen beeinflusst von: Dosengrösse, Resorptionsart, Resorptionsgeschwindigkeit, Gleichgewicht zwischen Blutfixation und Gewebsabwanderung und Elimination.

Die Vorteile der Depotsulfonamide sind also gekennzeichnet durch prompte Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt, wobei innerhalb weniger Stunden nach oraler Verabreichung therapeutisch wirksame Blut- und Gewebsspiegel resultieren, durch niedrigen Azetylierungsgrad (10 - 60%, wichtig für den bakteriostatischen Effekt, da nur "freie", also ungebundene Substanz diesen ausübt) (LITCHFIELD), weiterhin durch schnelle Diffusion der therapeutischen Verbindung in Gewebe und Körperflüssigkeiten, durch langsame Ausscheidung, welche durch starke Verzögerung des Konzentrationsanstieges im Harn gegenüber dem Blut bei niedriger Nierenclearance bedingt ist (NEIPP, MEYER, ROEPKE, LITCHFIELD). Sie sind im sauren Mileau gut löslich. Die Halbwertszeit liegt durchschnittlich nach SCHOOG zwischen 34 - 42 Stunden.

Wirksame Blutkonzentrationen treten innerhalb der ersten 4 Stunden auf. Die Menge der Dosis beträgt ca. 1/4 - 1/8 der früheren notwendigen Dosis. Die Verabreichung geschieht in 24-stündigen Intervallen. In den Geweben sind zwar unterschiedliche, aber meist bis 80 % der Blutkonzentrationen zu finden. Es treten keine so wesentlichen nachteiligen Nebenerscheinungen auf wie bei den alten Sulfonamiden.

Der Mechanismus der Depotwirkung beruht bei einigen solcher Sulfonamide auf verzögerter Resorption, bei anderen auf verzögerter Ausscheidung, entweder durch besonders starke Gewebsaffinität oder verzögerte renale Exkretion. Die meisten dieser Präparate haben eine niedrige Nierenclearance.

Für die verzögerte renale Exkretion hat man zwei Erklärungen, entweder eine sehr starke Rückresorption der Sulfonamide aus dem Glomerulumfiltrat, oder eine langsame Sekretion der Sulfonamide durch die Tubulusepithelien infolge einer starken Eiweissbindung der Sulfonamide, so dass die Niere die Sulfonamide nur schwer eliminieren kann.

Dadurch wird also ein langanhaltender Blutspiegel bei niedriger Dosis zu dessen Erhaltung erzielt.

Ich möchte eine kurze Schilderung der gebräuchlichsten Depotsulfonamide geben.

Eines der ersten dieser Depotsulfonamide war das Sulfamethoxypyridazin (Lederkyn), das sich durch gute Absorption im Magen-Darm-Trakt, durch geringe Azetylierung im Körper, durch gute Diffusion in den Körperflüssigkeiten, sehr niedrige Nierenclearance, relativ hohen Spiegel im sauren Harnmileau und antibakteriell gleichwertig dem Spitzensulfonamid Sulfadiazin, auszeichnet.

HANSLIK und POPPE berichten von 100 Patienten, z.T. mit entzündlichen Erscheinungen des Respirationstraktes, z.T. mit akuten Zystitiden, bei denen sie zu 75 % Heilung mit S. m. o. p. erzielen konnten.

Der Depotcharakter ist bei ihm durch eine ausserordentlich hohe Rückresorptionsquote, oft bis zu 95 % des freien filtrierten Sulfonamids, in den Nierentubuli gegeben (JACKSON). Dabei kann nicht gesagt werden, ob auch die tubuläre Sekretion vorliegt. Die renale Clearance beträgt nur 2 - 3 ml/min und ist leicht beeinflussbar durch die Plasmakonzentration (GRIEBLE und JACKSON). Das gebundene S. m. o. p. hat eine Clearance von 10 - 20 ml/min.

JONES und FINLAND zeigten an vergleichenden Untersuchungen von Sulfamethoxypyridazin und Sulfachloropyridazin, dass nach einmaliger Gabe das Sulfamethoxypyridazin 5 mal so lange im Plasma verweilt, als das Sulfachloropyridazin. Die Ausscheidung der Hälfte der gegebenen Dosis ist sieben mal so lang bei ersterem, als bei dem Sulfachloropyridazin. Sulfamethoxypyridazin mit seiner hohen Blutkonzentration und langsamen Ausscheidung erlaubt die Verwendung einer relativ niedrigen und seltenen Dosierung. (Bei einer Anfangsdosis von 1 - 2 g am 1. Tag und der Erhaltungsdosis von 0,5 g an den folgenden erreicht

der Spiegel schon nach 2 Stunden sein Maximum von 20 mg% und hat fortlaufend dann die Höhe von etwa 10 mg% (RENTSCHIK)). Die Halbwertszeit beträgt 24 - 48 Stunden (WALTER). Bei einmaliger Gabe von 2 g werden nach 48 Stunden 50 % im Urin wiedergefunden.

Unter der Vielzahl der Berichte über dieses erste gut wirksame Depotsulfonamid, besonders von amerikanischer Seite, kann nur ein kleiner Auszug hier gegeben werden. Hervorzuheben wäre noch, dass die Elimination des S. m. o. p. so langsam vor sich geht, dass nach 10 Tagen erst 89 % der verabreichten Menge ausgeschieden sind (JONES, FINLAND).

Ein anderes Depotsulfonamid, das 3-(p-Aminobenzol-sulfonamido)-2-phenylpyrazol (Orisul), verdankt seine langsame Ausscheidung der starken Affinität zum Bluteiweiss. Das Bluteiweissbindungsvermögen steht im umgekehrten Verhältnis zur Organaffinität der betreffenden Sulfonamide. Trotzdem besitzt aber das Orisul auch ein gutes Penetrationsvermögen für Gewebe. Seine Azetylierung ist mit 11 % nach 24 Std. gering. Nach Verabreichung von 2 g sind nach 2 Stunden schon keine messbaren Mengen mehr im Magen-Darmtrakt. Bei einmaliger Verabreichung von 1, 5 g ist nach 24 Std. immer noch ein Spiegel von 2, 5 mg% im Blut. Das Maximum mit 10 - 11 mg% wird schon nach 3 - 4 Std. erreicht (RENTCHNICK, GOLDHAMMER, BACHMANN, PAULY, SCHMIDT, ESSELLIER, HUNZIKER, GOLDSAND).

Die Halbwertszeit beträgt 12 - 18 Std. (WALTER, BACHMANN). Erst 44 Stunden nach der Verabreichung sind 80 % im Urin wiedergefunden.

Der Azetylierungsgrad beträgt 15 - 30 % (WALTER). Erfolgreich behandelt werden mit Orisul Erkrankungen des Respirationstraktes, des Urogenitalsystems, der Gallenblase und -wege. Die Verträglichkeit ist gut. ESSELLIER fand bei 174 behandelten Fällen nur 2 mit leichten Übelkeitserscheinungen.

Das Aethyl-sulfanilamido-thiodiazol (Sulfaperlongit) kommt in Form kleinster Kügelchen von einem Durchmesser von 15 - 40, die mit einer Fettsubstanz überzogen sind, in den Handel. Dadurch kommt es zu einer verzögerten Resorption, worauf bei ihm der Depoteffekt beruht. Es hat eine gute Löslichkeit im Harn und wird nur gering azetyliert. Der Serumspiegel erreicht bei einmaliger Gabe von 2 g schon nach 2 Std. eine Höhe von 10 mg%; der Harnspiegel bei 4 g nach 6 Std. 80 - 40 mg% für "freies" Sulfaperlongit.

Es liegen von STRUNK gute Ergebnisse bei der Anwendung von Sulfaperlongit zur Behandlung der Stomatitis aphthosa vor. Nach 2 - 3 Tagen kam es zum Rückgang der Bläschen. Fälle von Mundbodenphlegmone, die auf Penicillin nicht ansprachen, führten bei Behandlung mit Sulfaperlongit nach 6 Tagen zum völligen Abklingen der Erscheinungen. Ebenso wurde eine rezidivierende Parotitis mit Lymphknotenanschwellung, die bisher erfolglos mit anderen Sulfonamiden und Penicillin behandelt wurde, geheilt. Schon 24 Std. nach Verabreichung war die Schwellung zurückgegangen und nach 10 Tagen auch die Lymphknotenschwellungen.

Ich erwähne diese Fälle besonders, da sie mir neben der Behandlung der üblichen inneren Erkrankungen mit Sulfonamiden für das Fachgebiet der Zahnheilkunde wichtig erscheinen.

Über das 2-Sulfanilamido-5-methylpyrimidin (Pallidin) wird am Schluss dieses Kapitels gesondert berichtet.

Unter den zahlreichen Sulfonamiden hat sich besonders das Sulfadiazin als sehr wirksam erwiesen. Durch die Weiterentwicklung desselben wurde das 2-Sulfanilamido-5-methoxydiazin, das Sulfamethoxydiazin oder Durenat, geschaffen. Der Serumspiegel beträgt bei der Dosis von 1 g nach 48 Stunden noch die Hälfte des Ausgangswertes. Die tägliche Dosis von 0,5 g gewährleistet eine mittlere Gesamtkonzentration von 10 mg%. 30 - 56 Std. nach einer Einzeldosis von 1 g sind noch 50 % im Körper enthalten.

Der Durenatspiegel wird nicht nur durch seine Eiweissbindungsverhältnisse, sondern auch durch das Mass der Rückresorption in der Niere bestimmt. Durenat ist im Gegensatz zu anderen Depotsulfonamiden, die ca. mit 90 % an Eiweiss gebunden sind, nur mit 80 % gebunden und erreicht mit 20 % einen doppelt so hohen ungebundenen, also wirksamen Anteil. Im Harn erscheint die Hälfte der ausgeschiedenen Menge als freies Sulfonamid, der Rest als gut wasserlösliche Metaboliten, nur ein geringer Teil azetyliert. Seine Anwendung erstreckt sich nicht nur auf die Krankheiten der Atmungsorgane, der Infektionen des Magen-Darm-Traktes, der Gallenwege und des Urogenitalsystems, auf Erkrankungen im Bereich des Kiefers, der Nebenhöhlen, des Ohres, der Haut, auf Angina und Mischinfektionen bei Grippe, sondern auch auf die Infektionsprophylaxe vor Tonsillektomien, Zahnextraktionen und Eingriffen in der Urologie.

Diese Beispiele von den gebräuchlichsten Depotsulfonamiden sollten einen Überblick über den Charakter dieser Verbindungen vermitteln.
Einige allgemeine Betrachtungen noch dazu.

2. Allgemeine Betrachtungen über Resorption, Resorptionsgeschwindigkeit, Ausscheidung, Ausscheidungsgeschwindigkeit, Kumulation, Azetylierungsgrad und Clearance der Sulfonamide.

Resorptionsverhältnisse:

Über die erreichbaren Blutkonzentrationen liegen, wie schon gezeigt, bei den Depotsulfonamiden zahlreiche Untersuchungen vor, teilweise im Vergleich mit älteren Sulfonamiden. Entsprechend den Erfahrungen bei letzteren wurde meist als Beurteilungsgrundlage ein therapeutisch wirksamer Blutspiegel von 7 - 10 mg% angenommen. Durch eine Angleichung an diese Sulfonamid-Blutkonzentration wurde die Dosisreduzierung bei den Depotsulfonamiden begründet.

Der Anstieg der Serumkonzentration in Stunden bis zum Maximum ist ein Mass für die Resorptionsgeschwindigkeit.

Der Abfall der Serumkonzentration vom Maximum bis zum Nullwert ist ein Mass für die Ausscheidungsgeschwindigkeit.

Die Halbwertszeit, ein annähernder Masstab für die therapeutische Wirkung, ist der Abfall der Serumkonzentration bis zur Hälfte des Maximums. Die rasch ausgeschiedenen Sulfonamide sind therapeutisch unwirksamer, weil der erforderliche Spiegel nicht lange genug aufrechterhalten wird. Zu langsam ausgeschiedene Sulfonamide ergeben die Gefahr der Kumulation. Sie ist bei den Depotsulfonamiden mit verringerter renaler Ausscheidung besonders gross, da die Plasmakonzentration ständig zunimmt.

Ausscheidung:

"Sulfonamide werden aus dem Blut im Sinne eines einfachen, exponiellen Zeitgesetzes eliminiert" (DOST, DRUCKREY, TEORELL). Ebenso geht die Elimination bei kombinierten Präparaten unter der Annahme, dass sich die Komponenten nicht in ihrer Ausscheidung beeinflussen, vor sich.

Die Elimination gibt Auskunft über den Ab- und Umbau, die endgültige Fixation im Gewebe, die Rückdiffusion aus dem Gewebe in das Blut und die Ausscheidung.

Sulfonamide werden entweder unverändert oder in Form ihrer aufgespaltenen Stoffwechselprodukte ausgeschieden (TORRES). SCUCH zeigte z.B., dass das Sulfohydroxypyridin teilweise an Glucuronsäure gebunden oder als Äthersulfat zur Ausscheidung kommt.

Die Ausscheidung durch die Galle und den Stuhl kann meistens unberücksichtigt bleiben, da sie nur geringe Mengen des Sulfonamids der Blutkonzentration entzieht und bei den Depotsulfonamiden sehr niedrig ist.

Die Nierenfunktion spielt für die Ausscheidung im Harn eine Rolle. Am Orisul wurde z.B. an Wasserbilanzuntersuchungen festgestellt, ob eine Diuresehemmung oder -förderung eintrat. Es war nicht der Fall, und auch eine Glomerulumfiltrationsminderung wurde durch Prüfung der Sulfonamid-Konzentration in Mark und Rinde ausgeschlossen (RÖTTGER).

Für die Nierenausscheidung spielt auch der Azetylierungsgrad eine Rolle. Die nicht azetylierten Sulfonamide werden zum Teil in den Nierentubuli rückresorbiert. Der Azetylierungsgrad ist der Anteil der azetylierten Verbindung am Gesamtsulfonamid.

Die Azetylierung selbst ist eine im Organismus zwecks Entgiftung durchgeführte Umwandlung und, speziell für Sulfonamide, die Anlagerung eines Azetylrestes an der paraständigen (N^4)-Aminogruppe. Die Oxydationsprodukte werden als gut lösliche Glucuronide ausgeschieden. Die Azetylierung vermindert die therapeutische Wirksamkeit eines Präparates, weil die azetylierten Produkte sofort ausgeschieden werden, nicht bakteriostatisch wirken, ausserdem schlechter löslich und von grösserer Toxizität sind. Bei den Depotsulfonamiden liegt der angestrebte niedrige Azetylierungsgrad in tragbaren Bereichen.

Zusammenfassend sind also für die Ausscheidung folgende Punkte wichtig:

1. Bindung des Medikamentes an die Plasmafraktion (SOEHRING).
2. Der Azetylierungsgrad.
3. Die Geschwindigkeit der Gleichgewichtsherstellung zwischen Blut- und Harnkonzentration (die sog. Clearance).

Die Clearance ist aber schon für sich allein die Resultierende sehr verschiedener Faktoren. Das sind von Seiten des Medikamentes: Löslichkeit (ph-Optimum), Durchdringungsvermögen zelliger Membranen und die Bindung an die Plasmaeiweisskörper; von Seiten des Organismus: Funktionszustand der Nieren unter normalen (Angebot von Wasser und anderen harnpflichtigen Stoffen, Durchblutungsgrösse usw.) wie auch insbesondere unter pathologischen Umständen, weiter absolute Menge und Verhältnis der Bluteiweisskörper, Kreislaufverhältnisse und Gefässwandbeschaffenheit (GERTLER, HESSLER, DEMOLL, GUYE, STEINMANN u.a.). Zur Eiweissbindung EGGER: "Der Spiegel im Serum ist um so höher, je stärker die Bindung der Serumeiweisskörper ist. (KIMMIG und DAVIS bewiesen diese lockere Bindung über Nebenvalenzen im elektrischen Feld.) Die Freisetzung der absorbierten Stoffe darf man sich so vorstellen, dass sie dabei ans Gewebe abgegeben oder durch die Niere ausgeschieden werden. Ist diese Bindung an die Serumeiweisskörper sehr fest, so konnten langanhaltende und nur langsam absinkende Werte beobachtet werden" (Depotsulfonamide!).

In der Clearance sind also, kurz gesagt, glomeruläre Filtration (Primärharn), tubuläre Rückresorption sowie tubuläre Filtration in einem Wert ausgedrückt.

Zwischen der Blut- und Urinkonzentration steht die therapeutisch wesentliche Grösse der Gewebskonzentration. Je höher diese bei dem einzelnen Sulfonamid ist, um so besser wird seine Wirksamkeit sein.

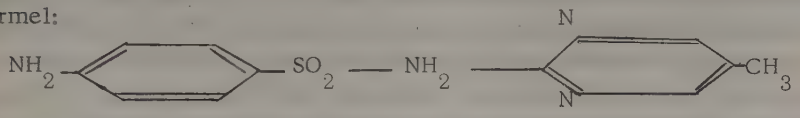
Von Bedeutung ist auch die Dissoziationskonstante, welche die Stärke des Säurecharakters anzeigt. Amerikanische Untersuchungen besagen, dass Sulfonamidpräparate dann als optimal anzusehen sind, wenn ihre Dissoziationskonstante im Bereich des ph-Wertes der Körpersäfte und -gewebe liegt.

Die Resorption selbst lässt sich immer nur indirekt aus anderen Grössen (Blutspiegel, Gewebsspiegel, Ausscheidung) ermitteln.

Erst ein Studium des Verlaufs der Blut- und Urinkonzentrationen im Profil eines oder mehrerer Tage bei verschiedenen Applikationsarten kann zu einer Charakterisierung eines bestimmten Präparates und seiner therapeutischen Wirkungsmöglichkeit führen. Deshalb möchte ich zum Abschluss der Betrachtungen über Depotsulfonamide noch einige Daten über das von mir in dieser Arbeit verwendete Depotsulfonamid anschliessen.

b) Spezielle Resorption und Ausscheidung bei Pallidin. Seine Verträglichkeit und Anwendung.

Pallidin ist eine 2-Sulfanilamido-5-methylpyrimidin von der chemischen Formel:



Seine gute Wirksamkeit kann man vergleichend den Arbeiten von HEPTING, HOFFMANN und WAHLIG entnehmen, die es in Vergleichsuntersuchungen mit anderen Präparaten an der Streptokokkensepsis der Maus testeten. Dabei wurde die von der Dosis abhängige Heilwirkung ermittelt. Die folgende Tabelle möge eine Übersicht vermitteln (aus Informationsblatt Merck).

Präparat	Infekt. Strept. Aronson	Infekt. Strept. hämolyticus
	mittlere Dosis	
	Dos. cur. 50 g/kg	Dos. cur. 50 g/kg
Pallidin	0, 05	0, 016
Sulfadiazin	0, 08	0, 01
Sulfaphenazol	0, 1	0, 5
S. m. o. p.	grösser als 0, 1	0, 1
Sulfamethoxin	grösser als 0, 1	0, 03
	mitt. Überleb. Zeit	
	34, 8 Std.	63, 6 Std.

Diese Tabelle zeigt, dass bei der Aronson-Sepsis und der Hämolyticus-Sepsis Pallidin eine dem Sulfadiazin gleichkommende Wirkung und den anderen Depotsulfonamiden überlegene Wirkung hat. Ebenso hat Pallidin bei Salmonellen-Infektionen eine dem Sulfadiazin überlegene Wirkung hinsichtlich mittlerer Überlebenszeit und Anzahl der überlebenden Tiere.

Die Wirkungsdauer des Pallidin erwies sich auch den anderen Sulfonamiden überlegen. Am mit Strept. Aronson und hämolyt. infizierten Tier wurde die Heilwirkung einer einmaligen subcutanen Injektion von 0, 5 g/kg geprüft.

Überlebende Tiere zeigt wieder folgende Tabelle:

Pallidin	Sulfadiazin	S. m. o. p. Sulfaphenoxazol Sulfadimethoxin
Strept. Arons. 4. Tag 30 %	4. Tag 10 %	0 %
Strept. hämol. 7. Tag 60 %	3. Tag 0 %	0 %

Die Verträglichkeitsprüfungen von KNICK lieferten gute Ergebnisse. Selbst eine Dosis von 6 g pro die über 12 Wochen bei 25 Patienten wurde ohne subjektive und objektive Nebenerscheinungen vertragen. Psychotrope Effekte waren auch bei maximalsten Dosen mit Kumulation nicht aufgetreten. Störungen der Magen-Darmtätigkeit, hypoglykämisierende Wirkung, Veränderungen des roten und weissen Blutbildes und des Sternalpunktates traten nicht auf. Die Clearance und enzymchemische Kontrollen ergaben keine pathologische Beeinträchtigung der Organsysteme. Retentionsstoffe im Blut waren normal, eine Elektrolyt- oder Diuresebeeinflussung konnte nicht festgestellt werden.

Der Blutspiegel bei einmaliger Gabe von 1 g weist in den Untersuchungen von KNICK nach 24 Std. noch eine Höhe von 3, 8 mg% für "freies" und 4, 3 mg% für totales Pallidin auf; der Urinspiegel 13, 5 mg% für "freies" und 17 mg% für totales Sulfonamid auf (KNICK).

Die Anwendung des Pallidins ist angezeigt: bei akuten Bronchopulmonal-Erkrankungen mit Pneumo-, Strepto-, Staphylokokkenansiedlung, bei gastrointestinalen Erkrankungen, bei Erkrankungen der Gallenwege (akute und chron. Cholecystitiden, Cholangitiden), bei Erkrankungen der ableitenden Harnwege, verursacht durch Coli-, Proteus- und Enterokokkeninfektionen. Eventuell ist in letzterem Falle eine Kombination mit Antibiotika, ebenso bei Meningitiden der Pneumokokken- und Meningokokkenreihe, bei Grippeinfektion, Friedländer-Pneumonie, Brucellosen und Aktinomykosen angezeigt (KNICK).

Diese aufgeführten Anwendungsbereiche entsprechen weitgehend denen der Sulfonamide überhaupt, deshalb wurde im allgemeinen Teil auf ihre nochmalige Aufzählung verzichtet.

Als Initialdosis empfiehlt KNICK:
2 x 0, 5 g am 1. Tag und 2. Tag,
1 x 0, 5 g an den folgenden als Erhaltungsdosis.

Über die Ausscheidungsverhältnisse des Pallidin berichtet RUIZ-TORRES, dass es zusätzlich, ausser durch die Niere, nur mit einem Spiegel von 11 mg% im Stuhl ausgeschieden wird, und dass eine nennenswerte Ausscheidung im Gallensaft, an cholezystektomierten Patienten untersucht, kaum besteht. Als höchsten Wert fand er an diesen Patienten eine Ausscheidung im Gallensaft von 2, 5 mg% nach 20 - 24 Stunden bei einer Gabe von 2 g.

Die niedrigen Blutspiegel in den ersten 5 Std. nach der Einnahme bei guter Resorption und noch geringer Nierenausscheidung führt TORRES zurück auf die rasche Deponierung des Pallidins in den Geweben. Von hohen Gewebsspiegeln berichtete ebenfalls BENZING und DENNIG.

Die Resorptions- und Ausscheidungsbestimmungen nach PREUSCHOFF ergaben an 10 Versuchspersonen nach einer Anfangsdosis von 0, 5 g nach 3 Std. einen Gesamtsulfonamidgehalt im Blutplasma von durchschnittlich 2, 4 mg%, nach 10 Std. 3, 4 mg%, und nach Verabreichung von insgesamt 2, 5 g

am 4. Tag einen Spiegel von 6, 1 mg%. Die Azetylierung betrug 8 %. Die Gesamtmenge des nach 3 Tagen ausgeschiedenen Sulfonamids betrug 772 mg total. Sulfonamid, 543 mg "freies" S., das sind ca. 30 % der verabreichten Gesamtmenge. Bis zum 11. Tag fand PREUSCHOFF noch messbare Konzentrationen im Urin. Um den von vielen Autoren als therapeut. wirksamsten Blutspiegel von 10 mg% zu erreichen, gab PREUSCHOFF 2 Patienten auch am 3. Tag noch zusätzlich 0, 5 g Pallidin und erreichte dadurch am 4. Tag einen Spiegel von 8, 2 mg% für "freies", also therap. wirksames Sulfonamid, und 8, 7 mg% für totales. Auch bei doppelter Dosierung wurde der Wert von 10 mg% noch nicht erreicht, sondern nur 6, 4 mg% für "freies" und 6, 8 mg% für totales Sulfonamid. Im Urin wurde nach 3 Tagen 25 % dieser verabreichten 5 g ausgeschieden. Erst als zur Doppeldosierung noch zusätzlich am 3. Tag 1 g Pallidin gegeben wurde, erreichte der Spiegel Werte um 10 mg%.

Um ein Mass für die Ausscheidungsgeschwindigkeit zu erlangen, bestimmte PREUSCHOFF die Clearance des Pallidins. Sie betrug 6, 61 ccm/min für totales Sulfonamid und 4, 26 ccm/min für "freies". Dieser Clearancewert spricht für eine langsame Eliminierung, also eine verzögerte renale Ausscheidung, die für die Depotwirkung des Pallidins verantwortlich ist.

Eine Dosis von 0. 5 g bewirkt für 24 Std. ein Ansteigen des Spiegels von durchschnittlich 3, 5 mg% für freies Sulfonamid, das spricht für einen kumulierenden Effekt (PREUSCHOFF).

B. MODERNE DIURETIKA

a) Allgemeines

1. Diuretika, ihre verschiedenen Angriffspunkte und Wirkungsweisen.

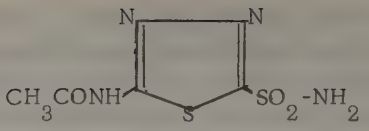
Das Wesen dieser Wirkung ist eine Hemmung der tubulären Rückresorption von Natrium- und Chlorionen durch pharmakologische Blockade von Enzymen, die diese Rückresorption sonst bewirken.

"Diureticum bedeutet Natriuretikum. Die verschiedenen Diuretika unterscheiden sich darin, ob gleichzeitig als Anion vorwiegend Chlorid oder Bicarbonat ausgeschieden wird" (JAHRMÄRKER).

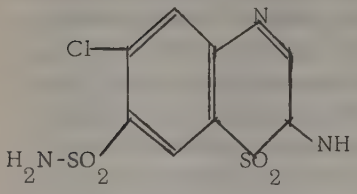
Zum ersteren Typ rechnet die Quecksilberdiurese mit den alten bewährten Quecksilberdiuretika. Zum letzteren Typ rechnen die Carboanhydrasehemmer, Sulfonamidabkömmlinge, die Dank der verstärkten Forschung auf dem Gebiet der Sulfonamidtherapie gefunden wurden.

Die Entwicklung der Sulfonamid-Diuretika ging vom Sulfanilamid aus und führte vom Acetazolamid zum Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid.

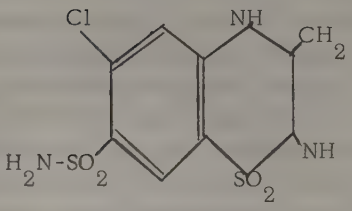
Sulfanilamid



Acetazolamid (z. B. Diamox)



Chlorothiazid (z. B. Diuril)



Hydrochlorothiazid

Diese Stoffe haben in der Therapie der Ödeme grosse Bedeutung erlangt.

Die Eigenschaften der Sulfonamid-Diuretika lassen sich auch wieder in zwei grundsätzliche Wirkungsmechanismen unterteilen:

1. Carboanhydrasehemmung (Acetazolamid),
2. Hemmung der Na- und Cl-Rückresorption, ähnlich wie bei den Quecksilberdiuretika (Hydrochlorothiazid).

Das Chlorothiazid vereinigt beide Wirkungen. Die Carboanhydrasehemmung führte ROBEIN auf die sterischen Ähnlichkeiten der SO_2NH_2-Gruppe mit der Kohlensäure zurück, sie konkuriert mit ihr um die aktiven Zentren des Ferments. SCHWARTZ unterstützt diese Annahme.

Mit den Sulfonamiddiuretika verbindet sich auch noch der Begriff der Salurese, das bedeutet einfach die Herbeiführung einer negativen Kochsalzbilanz und ihre Aufrechterhaltung, d.h. die Rückresorption des Kations Na^+ und des Anions Cl-, sowie die entsprechende Menge Lösungsmittel wird eingeschränkt.

KRÜCK und Mitarbeiter demonstrierten diese doppelte Wirkungsweise der Benzothiadiazin-Diuretika, (Carboanhydrasehemmung und Hemmung des Na- und Cl-Transportes) durch Experimente am Hund. Dieser bildete infolge erhöhter intravenöser Zufuhr von Kochsalz stark sauren Harn. 98 % des gefilterten Na. 97 % des Cl und 100 % des gefilterten Bicarbonats wurden rückresorbiert. Dann wurde ihm Chlorothiazid in Dauerinfusion verabreicht. der Harn wurde sofort alkalisch. Bicarbonat, Kalium, Na, Cl wurden reichlich ausgeschieden.

KRÜCK schliesst weiter aus Vergleichen der Wirkung des Chlorothiazids. welches additiv wirkt, und eines Quecksilberdiuretikums. welches nur eine einmalige Hemmung des Na- und Cl-Transportes bewirkt, dass ein Teil der Rückresorption durch Quecksilberdiuretika, ein anderer durch Chlorothiazid gehemmt wird, ein weiterer von beiden unberücksichtigt bleibt.

Daraus ergab sich nun die Frage nach der Lokalisation der angreifenden Wirkung am Nephron. MALVIN, SULLIVAN, WILDE haben mit ihrer "Stop-Flow-Methode" versucht, eine Erklärung tubulärer Funktionen zu geben. Sie führten einen Katheter in die Ureter eines Hundes ein, der abgeklemmt wurde. Die im Katheter stehende Flüssigkeitssäule müsste nun engsten Kontakt mit den Tubulizellen haben. Schnelles, spontanes Öffnen und Harnentnehmen müsste dann Harn zuerst von den proximalen, dann von den distalen Tubulusteilen liefern. Daraus wollten sie entnehmen, dass Ammonium im distalen Teil des Nephrons sezerniert wird und sich also mit der Azidifizierungsregion deckt, ebenso die Kaliumfeststellung. Diese Beobachtungen decken sich mit denen ULLRICHS, der die Azidifizierung und Ammoniaksekretion in die Sammelrohre verlegt. Ebenso decken sie sich mit der Ansicht, dass H^+- und Kaliumionen durch einen gemeinsamen Mechanismus sezerniert werden. Sulfonamylartige Stoffe, die die Carboanhydrase hemmen, setzen die Verfügbarkeit der Wasserstoffionen für den Austauschmechanismus herab und fördern dadurch die Kaliumsekretion. Natrium- und Chlorionen werden am stärksten im distalen Konvolut rückresorbiert.

Aus gleichen Versuchen nimmt PITTS an, dass die Hemmwirkung des Chlorothiazids auf die Natrium- und Chlorrückresorption in den proximalen Teilen des Nephrons stattfinden.

Chlorothiazid hemmt stärker die Bicarbonat- und Kaliumrückresorption und die Carboanhydrase als das Hydrochlorothiazid, letzteres bedeutet also schon einen wesentlichen Fortschritt.

Für die Ausscheidung des Wassers bei Ödemen ist die Natriumurese massgebend. Man schreibt den Diuretika aber auch eine blutdrucksenkende Wirkung zu und erklärt sich das durch einen Elektrolytwechsel in den Arterienwänden, wodurch diese ihre Reaktionsfähigkeit auf symphatisch-nervöse Einflüsse von Seiten des Nervensystems verlieren. Ein anderer möglicher Mechanismus könnte die Abnahme des arteriellen Blutvolumens sein (ORIGEL).

Eine dritte Art von Diuretika sind die Aldosteron-Antagonisten, die ich hier nur am Rande erwähnen möchte. Von diesen Spirolaktonen ist nur eine Wirkung zu erwarten, wenn es sich bei den Erkrankungen um eine erhöhte Aldosteron-Produktion handelt, oder der Patient vorher salzarm gelebt hat und nun eine erhöhte Aldosteron-Produktion besteht, denn Aldosteron sorgt für Na-Konservierung und Kalium-Eleminierung.

Andere Diuretika, wie Osmodiuretika (Harnstoff, Mannitol), Digitalisglykoside, Kationenaustauscher und Diuretika mit Purinkörper, sollen weiter nicht erwähnt werden, sie stehen heute hinter den anderen Gruppen zurück.

2. Beispiele moderner Diuretika

Die zur Zeit gebräuchlichsten und therapeutisch wirksamsten Diuretika sind die Sulfonamid-Diuretika.

Acetazolamid (Diamox) war eines der ersten unter ihnen, wies aber noch beträchtliche unerwünschte Nebenerscheinungen auf.

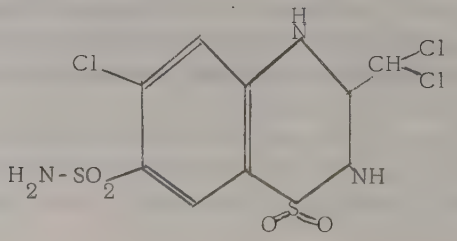
Dann folgte die Entwicklung des Chlorothiazids (Benzithiadiazin-dioxyd), welches eine gute Natrium- und Chloridausscheidung und damit verbundene Wasserdiurese gewährleistet. In kleinem Masse wird auch Kalium und Bicarbonat ausgeschieden.

Noch besser in der Wirksamkeit und in der Beurteilung der Nebenwirkungen schneiden die Hydrochlorothiazide ab. Sie hemmen kaum noch die Kalium- und Bicarbonatrückresorption und die Carboanhydrase. Ihre Weiterentwicklung führte zum Navidrex, dem 3-cyclopentylmethyl-6-chlor-7-sulfamyl-3, 4-dihydro-1, 2, 4-benzo-thiadiazin-1, 1-dioxyd. Navidrex blockiert im Epithel des proximalen Tubulus enzymatische Prozesse. Die Rückresorption von Na^+ und Cl^- sowie die entsprechende Menge Lösungswasser werden eingeschränkt und es kommt zu einer negativen Kochsalzbilanz. Es führt schon in geringsten Dosen (0,125 mg) zu intensiver Diurese und weist einen günstigen Na-K-Quotienten auf. Bei klinischen Untersuchungen wies es eine 100fach stärkere Wirkung als Hydrochlorothiazid und eine 2000fach stärkere als das Chlorothiazid auf. Die Diurese erstreckt sich über 1 Tag und erreicht 6 - 8 Std. nach der Gabe den Höhepunkt.

Trichlormethiazide sind den anderen angeführten Diuretika noch weiter überlegen. Allein schon die Dosierung mit 1-8 mg pro die weist gegenüber der der Chlorothiazide mit ca. 250 - 2000 mg pro die und der der Hydrochlorothiazide mit ca. 25 - 200 mg auf eine erhöhte Wirksamkeit hin. Hinsichtlich der Kaliumausscheidung kann man, selbst bei langdauernder Verabreichung, keine wesentlichen Verluste feststellen.

b) Spezielle Wirkungsweise und Eigenschaften des Esmarins.

Zu den Trichlormethiaziden rechnet auch das 3-Dichlormethyl-3, 4-dihydro-6-chlor-7-sulfamyl-2H-1, 2, 4-benzothiadiazin-1, 1-dioxyd, Esmarin. Es hat folgende Strukturformel:



Esmarin

Seine Wirkung beruht auf der Hemmung der Natrium- und Chlorionen in den Nierentubuli und damit verbundener Wasserausscheidung. Die Bicarbonat- und Kaliumausscheidungen werden kaum beeinflusst. Selbst nach 3 - 4wöchiger Verabreichung beträgt die durchschnittliche Kaliumspiegelsenkung im Serum nur 0,5 mg% (KONRADS). Bereits 2 Std. nach Verabreichung tritt die diuretische Wirkung ein, erreicht nach 6 Stunden ihr Maximum und hält bis 24 Stunden nach der Einnahme an. Die Entwässerung tritt langsam und kontinuierlich ein. Sie wurde von KIRCHHOFF an ödemkranken Schwangeren mit nur einer halben Tablette (2 mg) morgens und mittags erreicht. Bei Patientinnen mit Hypertonie trat auch eine blutdrucksenkende Wirkung ein. Störungen des Elektrolythaushaltes, Unverträglichkeit oder sonstige Nebenerscheinungen liessen sich nicht feststellen.

Anhand der folgenden Tabelle von FORD ist die Natrium- und Kalium-Ausscheidung nach verschieden hoher Dosierung von Esmarin zu ersehen:

Dosis:	4 mg	mEq/24 Std.	=	106 Na-Ausscheidung
"	8 "	"	=	168 "
"	4 "	"	=	21 K-Ausscheidung
"	8 "	"	=	28 "
"	4 "	1/24 Std.	=	0,7 Urinmenge
"	8 "	"	=	1,0 "

FORD konnte anhand dieser verschiedenen Dosierungsversuche feststellen, dass die wirksamste Dosis zwischen 4 - 8 mg liegt. Er beobachtete auch bei Patienten, die mit einer tägl. Dosis von 8 mg 21 Tage lang behandelt wurden, keine Nebenerscheinungen oder hypokaliämische Symptome.

KONRADS beobachtete zwar auch keine Nebenerscheinungen, selbst bei 8wöchiger Verabreichung nicht, stellte aber nach mehrtägiger Gabe ein Nachlassen der Diurese fest. Deshalb stellte er seine Behandlung auf intermittierende Verabreichung um, mit der er dann wieder den vollen Erfolg diuretischer Wirkung erzielte.

TAYLOR stellte in Tierversuchen eine 72mal stärkere Na-Ausscheidung des Trichlormethiazids gegenüber Chlorothiazid, und eine 13,6 mal stärkere gegenüber Hydrochlorothiazid fest.

Indikationen für Esmarin sind, wie auch bei allen anderen Diuretika, Ödeme bei Herz-, Nieren- und Leberkrankheiten, Schwangerschaftsödeme, Flüssigkeitsretention bei Steroidtherapie und Hypertonie.

Die angegebene Dosierung ist für leichte Ödeme 2 mg pro die, für mittelschwere 4 mg, für schwere 8 mg pro die.

c) Ziel der Arbeit

Die Untersuchung der diuretischen Beeinflussung der Sulfonamidausscheidung stellt die Aufgabe dieser Arbeit dar.

Als Sulfonamid diente mir das substituierte Depotsulfonamid Sulfanilidodiazin (Pallidin) und das ebenfalls aus neuerer Zeit stammende Diuretikum Trichlormethiazid (Esmarin).

II. EXPERIMENTELLER TEIL

a) Schilderung der Methode

Zur Feststellung, ob eine diuretische Beeinflussung der Sulfonamidausscheidung möglich ist, wurden die Sulfonamid-Blutspiegel und -Urinspiegel behandelter Patienten verglichen. Eine Patientengruppe bekam zusätzlich zum Sulfonamid noch ein Diuretikum.

Zur Spiegel-Untersuchung wurde die Methode nach BRATTON und MARSHALL, modifiziert von DRUEY und OESTERHELD, angewandt.

Das Prinzip der Methode besteht darin, dass die Sulfonamide durch Behandlung mit Natriumnitrit und Salzsäure in die entsprechende Diazo-Verbindung übergeführt werden und diese durch Zugabe eines Kupplungs-Reagenz in einen Azo-Farbstoff umgewandelt werden, dessen Konzentration photometrisch gemessen, der der in der Versuchslösung enthaltenen Sulfonamidkonzentration entspricht.

b) Schilderung der Versuchsanordnung

Das zu verabreichende Sulfonamid, Sulfanilidodiazin (Pallidin), wurde in Tablettenform in einer Dosis von 0,5 g morgens und 0,5 g abends am 1. Versuchstag, ebenso am 2. Versuchstag, und in einer Dosis von 0,5 g morgens am 3. Versuchstag verabreicht, so dass insgesamt über 3 Tage eine Menge von 2,5 g gegeben wurden. Der Abstand der einzelnen Einnahmen morgens und abends wurde genau im 12-Stunden-Rhythmus festgelegt.

Da die Azofarbstoffbildung der Sulfonamide nicht spezifisch ist, sondern auch von anderen Substanzen mit freien Aminogruppen vollzogen wird, wurde zu Beginn jeder Behandlung eine Blutleerprobe und, da die Untersuchung auch im Urin erfolgen sollte, eine Urinleerprobe gemacht, um die in den normalen Bestandteilen des Körpers und der Nahrung vorkommenden geringen Mengen freier Aminogruppen zu erfassen und in Abrechnung zu bringen.

Am 4. Tag morgens, also 24 Stunden nach der letzten Verabreichung des Medikamentes und nach insgesamt 72 Std. von der ersten Verabreichung, wurde

den Patienten wiederum Blut (ca. 8 - 10 ml) abgenommen. Vorher waren sie angewiesen worden, vom 3. Tag morgens bis zum 4. Tag morgens einen 24-Stunden-Urin zu sammeln. Dieser wurde gemessen und eine Probe für die Spiegelbestimmung zurückbehalten.

Eine andere Patienten-Gruppe erhielt neben der wie oben beschriebenen Sulfonamidverabreichung am 3. Tag morgens zusätzlich eine Tablette (4 mg) Trichlormethiazid (Esmarin). Sonst wurden alle weiteren Anordnungen wie bei der ersten Gruppe getroffen.

Mit den gewonnenen Blut- und Urinproben wurde nun wie folgt verfahren:

1. Bestimmung des Sulfonamid-Gehaltes im Blut-Plasma.

a) Vorbereitende Massnahmen

Das mit 0.3 ml 5 %iger eingetrockneter Kalciumoxalatlösung ungerinnbar gemachte Blut wird 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen/min. zentrifugiert, da nur die Bestimmung im Plasma erfolgen soll.

Bei allen Untersuchungen werden jeweils Doppelproben angesetzt.
1 ml Plasma wird in ein 50 ml-Kölbchen übertragen und mit 22 ml aqua dest. verdünnt in kochendes Wasserbad für 4 Min. gestellt. Enteiweisst wird die noch heisse Lösung mittels 2 ml Trichloressigsäure und anschliessend filtriert.

b) Spezielle Reaktion nach BRATTON und MARSHALL.

5 ml des Filtrates werden jeweils in Doppelproben in Reagenzgläser gegeben.

Da, wie schon eingangs erwähnt, sich der Sulfonamidgehalt des Blutes aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt, nämlich

1. dem "freien", d.h. direkt reagierendem Sulfonamid, also dem mit freier Aminogruppe vorhandenen, und
2. dem azetylierten Anteil, muss in der weiteren Untersuchung mit den Proben verschieden verfahren werden. Die Summe des direkt reagierenden und des azetylierten Anteiles, evtl. auch das Glucuronid- und Metabolitenanteiles, ergibt den
3. Gesamtsulfonamid-Gehalt, das "totale" Sulfonamid.

Bestimmung des "totalen" Sulfonamidgehaltes im Plasma.

Zur Erfassung des Gesamtsulfonamidgehaltes im Plasma wird zuerst der azetylierte Anteil gewonnen mittels Erhitzen der Probe mit Säure, die eine hydrolytische Spaltung der Azetylprodukte bewirkt. Dazu werden Doppelproben von 5 ml Filtrat mit 0.5 ml 4n-HCl versetzt und im mit Aluminiumfolie ver-

schlossenen Reagenzglas 1 Stunde gekocht.

Die Methode gibt an, die Röhrchen vor und nach dem Kochen zu wiegen wegen der Verdunstungsgefahr während der langen Kochzeit. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Röhrchen zusätzlich mit einem Gummiring verschlossen und an mehreren vergleichenden Wägungen festgestellt, dass eine Verdunstung gar nicht auftrat und ein sich eventuell an der Aluminiumfolie ansetzendes Kondenswasser in winzigsten Dampftröpfchen gleich Null zu setzen war. Deshalb konnte auf nachträgliche Zugabe von Wasser nach dem Kochen verzichtet werden.

Mit den abgekühlten Proben wurde nun wie folgt verfahren: Zur Diazotierung wurde 1 ml 0,1 %iges Natriumnitrit zugegeben, sofort gemischt und 3 Minuten gewartet.

Zur Zerstörung der überschüssigen salpetrigen Säure, die dabei entstand, wird ein ml 0,5 %ige Sulfaminsäure unter sofortigem wiederholten Schütteln, wegen der sonst die Messung störenden aufsteigenden Gasblasen, dazugegeben und 2 Min. gewartet.

Darauf wird 1 ml 0,1 %iges Kupplungs-Reagenz (α -Naphthyl-äthylendiamin-dihydrochlorid) hinzugegeben und, entgegen den Angaben in der Methode mit einer Wartezeit, die Messung der Extinktion sofort im Prismen-Photometer von LEITZ bei einer Küvettenschichtdicke von 1 cm und einem Spektral-Filter von 530 mμ gegen aqua dest. ausgeführt.

Bestimmung des "freien" Sulfonamid-Gehaltes im Plasma.

Die Hydrolyse-Prozedur zu Anfang der Bestimmung wird fortgelassen, sofort HCl hinzugesetzt und nach 3 Min. in der gleichen Weise verfahren wie für die Bestimmung des "totalen" Sulfonamidgehaltes.

Bestimmung des azetylierten Sulfonamid-Gehaltes im Plasma.

Sie ergibt sich aus der Differenz des "totalen" und des "freien" Sulfonamids.

2. Bestimmung des Sulfonamid-Gehaltes im Urin.

1 ml der Urinproben werden jeweils wieder in Doppelansätzen auf 100 ml mit aqua dest. verdünnt. Dann wird mit 5 ml dieser Lösung genau so verfahren wie mit den unter 1. b) behandelten Plasmaproben.

3. Berechnung der Ergebnisse.

Die für die einzelnen Plasma- und Urinproben abgelesenen Extinktionswerte E müssen in die Sulfonamid-Konzentrationswerte C umgewandelt werden. Das geschieht entweder graphisch durch Ablesen an einer gezeichneten Eichkurve oder mittels Multiplikation eines aus dieser ermittelten Faktors.

Eine entsprechende Eichkurve für Blutplasma mit Trichloressigsäure und für Urin ohne Trichloressigsäure und allen sonst zur Reaktion notwendigen Chemikalien wurde zu Beginn der Versuche von mir hergestellt.

Die Eichkurven gehen durch den Nullpunkt und weisen einen geradlinigen Anstieg auf. Dabei liegt die Eichkurve für Urin wenig höher und über der für Blut.

Die gesuchte Konzentration C der Messlösungen kann, da die Kurve einen geraden Anstieg hat, aus folgender Formel berechnet werden:

$C = E \cdot F$

E gibt die am Photometer abgelesene Extinktion der Messlösung, und F einen Umrechnungsfaktor an. Der Faktor F ist für Plasma und Urin verschieden, da er sich aus der jeweiligen Verdünnung (bei Blut also 25, bei Urin 100) und K, dem mittleren Extinktionskoeffizienten der Eichlösungen nach Reagentienzusatz und Farbstoffbildung, zusammensetzt.

Für alle Blutplasma und Urinproben muss ausserdem noch jeweils eine Reagentienextinktion gemessen werden. Dabei werden einer 5 ml-aqua-dest.-Probe alle übrigen Reagentien zugesetzt wie bei der Plasmauntersuchung. Dann erhält man also die Extinktion der Reagentien E_R.

E_R muss jedesmal bestimmt werden, da das Natriumnitrit und besonders das Kupplungsreagenz der Zersetzung bzw. Abschwächung unterliegt und unter besonderer Aufbewahrung (kühl, dunkel) nur gut 4 Tage verwendbar ist.

Um die reine Gesamtextinktion der Plasma- bzw. Urinprobe vom 4. Tag des Versuches zu erhalten, muss ausserdem noch die Extinktion E_o, die den gefundenen Leerwert, d.h. die Extinktion vor Verabreichung von Sulfonamiden, darstellt, abgezogen werden. So ergibt sich für die Extinktion des sulfonamidhaltigen Plasmas oder Urins folgende Formel zur Berechnung:

$E = E' - E_o - E_R$

E´ stellt dabei die abgelesene Extinktion der sulfonamidhaltigen Proben dar.

Dieselbe Versuchsanordnung und Berechnung wurde bei den Patienten, die zusätzlich das Diuretikum bekamen, angewandt.

Die evtl. anzunehmende Eigenextinktion des Esmarins, da es ja zu den Sulfonamiddiuretika gehört, konnte bei den Berechnungen unberücksichtigt bleiben, da durch Probieren gefunden wurde, dass nur sehr hohe Konzentrationen der Esmarinreinsubstanz einen Farbausschlag geben. Wenn man aber bedenkt, dass nur 4 mg verabreicht werden, so treten diese wenigen mg in einer solchen Verdünnung und nach einer Zeit von 24 Std. nur noch in γ-Werten auf, die als Extinktion photometrisch nicht mehr erfasst werden können.

Neben diesen Berechnungen wurde noch eine Clearance-Berechnung des 24-Std.-Urins durchgeführt, der die gefundenen Blutkonzentrationswerte, Urinkonzentration und die Menge des Urins von 24 Stunden zugrunde gelegt wurde.

Die Berechnung erfolgte nach folgender Formel:

$$\frac{\text{ml Plasma}}{\text{min.}} = \frac{\text{Harnkonz. mg\%}}{\text{Blutkonz. mg\%}} \cdot \frac{\text{ml Harn}}{\text{min.}}$$

c) Mitteilung der Ergebnisse

1. Auswahl der Patienten.

Die Untersuchungen wurden an erwachsenen Patienten mit leichten inneren Erkrankungen verschiedenster Genese und verschiedensten Alters vollzogen, wobei darauf geachtet wurde, dass sie keine Leber- und Nierenschäden aufwiesen und nicht mit Medikamenten, die die Sulfonamidreaktion auch ergeben könnten, oder anderen Sulfonamiden oder Antibiotika gleichzeitig behandelt wurden. Der jüngste Patient war 17, der älteste 74. Das Durchschnittsalter betrug 40, 36 Jahre. Vier der untersuchten Patienten waren völlig gesund.

2. Vergleichende Betrachtung der Ergebnisse mit und ohne Verabreichung von Diuretikum.

Anhand der nachfolgenden Tabellen können die gefundenen Mittelwerte der behandelten Patienten mit und ohne Diuretikum verglichen werden.

I. Sulfonamid-Gehalt im Blutplasma

	Mittelwerte S-Gehalt mit Diur.	Mittelwerte S-Gehalt ohne Diur.	Differenz mg%	Differenz %
	mg%	mg%	mg%	%
"freies"	3, 66	4, 00	0, 34	8. 5
acetyl.	0, 47	1, 15	0, 68	59, 13
"totales"	3, 87	5, 65	1, 78	31, 5

Siehe auch Tabelle für Einzelwerte (Tabelle I).

II. Sulfonamid-Gehalt im Urin

	Mittelwerte S-Gehalt mit Diur.	Mittelwerte S-Gehalt ohne Diur.	Differenz mg%	Differenz %
	mg%	mg%	mg%	%
"freies"	16, 57	24, 33	7, 76	31, 89
acetyl.	10, 37	13, 54	3, 17	23, 41
"totales"	26, 94	37, 87	10, 93	28, 86

Siehe auch Tabelle II für Einzelwerte.

III. Sulfonamid-Gehalt im 24-Stunden Sammelurin

	Mittelwerte S-Gehalt mit Diur.	Mittelwerte S-Gehalt ohne Diur.	Differenz mg%	Differenz %
	mg%	mg%	mg%	%
"freies"	217, 2	215, 1	2, 1	0, 98
acetyl.	136, 7	129, 2	7, 5	5, 8
"totales"	353, 75	329, 72	24, 03	6, 79

Siehe auch Tabelle III für Einzelwerte.

Die Einzelwerte der 20 Patienten, die nur Sulfonamid verabreicht bekamen, und die der 21 mit zusätzlicher Diuretikumgabe, sind aus den Tabellen am Ende dieser Arbeit zu entnehmen.

Bei den Plasmawerten wird ersichtlich, dass der Plasmaspiegel am 4. Tag nach Verabreichung von insgesamt 2, 5 g Pallidin bei den mit Diuretikum behandelten Patienten wesentlich niedriger liegt als bei denen ohne Diuretikumapplikation. Dabei ist der Wert für den acetylierten Anteil fast um ca. 60 % niedriger, der des "freien" allerdings nur ca. 9 % niedriger.

Bei den Urinspiegelwerten vom 4. Tag ist der Wert des "freien" Sulfonamids bei mit Diuretikum behandelten Patienten mit ca. 32 % der niedrigste, während sich acetylierter und "totaler" Anteil in dem erniedrigten prozentualen Anteil mit 23 % und 29 % fast die Waage halten.

Der Sulfonamidgehalt in mg des gesamten 24-Stunden-Urins ist bei den Patienten mit Diuretikum durchschnittlich um 7 % für "totales" Sulfonamid erhöht, wovon das "freie" nur den kleinsten Anteil von knapp 1 % bestreitet.

Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Urins ist bei Patienten mit Diuretikum durchschnittlich 1354, 76 ml gegenüber 1007 ml und damit 347, 76 ml höher, das sind 34, 5 %. Einzelwerte sind Tabelle V am Ende der Arbeit zu entnehmen.

Der Azetylierungsgrad für Blutplasma mit Diuretikum ist 8,21 % niedriger, als der ohne. Für Urin ist er 2,65 % höher. Im Sammelurin ist er ebenfalls bei denen mit Diuretikum 0,54 % niedriger. Folgende Tabelle vermittelt eine Übersicht.

IV. Azetylierungsgrad

Plasma		Urin		Sammelurin	
mit Diuretikum	ohne	mit Diuretikum	ohne	mit Diuretikum	ohne
%		%		%	
12,14	20,35	38,4	35,75	38.64	39,18

Die Berechnung der Clearance erfolgte für den Sammelurin von 24 Std. vom 3. - 4. Tag, bezogen auf die Plasma- und Harnkonzentration.

Die Durchschnittswerte sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen, die Einzelwerte am Schluss dieser Arbeit.

V. Clearance-Bestimmung

	Mittelwert Clearance mit Diur.	Mittelwert Clearance ohne Diur.	Differenz ml/min	Differenz %
	ml/min	ml/min	ml/min	%
"freies"	4,19	4,17	0,02	4,7
"totales"	7,69	5,84	1,85	31,67
acetyl.	26,68	10,10	16,58	116,15

Einzelwerte siehe auch Tabelle IV.

Der Mittelwert der Clearance für acetyliertes Sulfonamid bei Diuretika-Patienten ist mit 116,15 % wesentlich höher als bei der anderen Patientengruppe.

Nur 4,7 % höher ist die Clearance beim "freien" Sulfonamid und nur 31,67 % höher beim "totalen" Sulfonamid.

III. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Vergleicht man die Ergebnisse der Blutplasmawerte, so kann man einen erniedrigten Blutspiegel derjenigen Patienten feststellen, die am 3. Tag morgens eine Tablette Esmarin bekamen.

Misst man den Sulfonamidgehalt des Urins, so fällt bei den unter Diuretika stehenden Patienten zuerst auch eine Abnahme der Sulfonamidkonzentration im Urin auf. Da aber unter der Diurese die Harnmenge z.T. erheblich ansteigt, ergibt sich bei der Berechnung der Gesamtausscheidung des Sulfonamids analog dem abfallenden Blutspiegel eine Steigerung der Urinausscheidung. Auf eine erhöhte Dosierung und eine zusätzliche Wasserzufuhr wurde verzichtet. Es wäre aber denkbar, dass dabei noch eine wesentlich schnellere Ausscheidung der Sulfonamide erfolgt wäre.

Wie ist diese erhöhte Ausscheidung nun möglich? Man könnte es sich so erklären, dass an den Tubuli die Rückresorption des Sulfonamids und seiner Salze durch das Esmarin, ähnlich seiner Natrium-Rückresorptionshemmung und dadurch erhöhter Salz- und Wasserausscheidung, verhindert würde. Dafür spricht der allerdings nur geringe, aber erhöhte Gehalt an "freiem" Sulfonamid im Sammelurin bei Patienten mit Diuretikum und der erniedrigte im Plasma, denn nur "freies" Sulfonamid wird sonst rückresorbiert, azetyliertes ausgeschieden. Aber auch der azetylierte Anteil ist vermehrt ausgeschieden und erscheint im Sammelurin erhöht. Das erklärt sich wohl wieder dadurch, dass die Filtrationsgrösse steigt und damit die harnpflichtigen Substanzen vermehrt ausgeschieden werden.

Der Azetylierungsgrad ist deshalb im Plasma der Patienten mit Diuretikum niedriger als bei den anderen und im Urin höher. Die ungefähre Gleichheit im Sammelurin erklärt sich wieder durch die grössere Verdünnung. Die Clearancewerte geben auch einen eindeutigen Beweis für die schnellere Eliminierung. Am höchsten liegt dabei das Plasma-Minutenvolumen für azetyliertes Sulfonamid.

Die von uns durchgeführte Clearanceberechnung hat selbstverständlich nicht die Exaktheit einer grossen Clearance-Untersuchung, da aus technischen Gründen grössere Abstände bei den Sammelperioden notwendig waren als bei der üblichen Clearance-Untersuchung. Die Ergebnisse sind jedoch so eindeutig, dass auf speziellere Bestimmungsart, vor allem aus Gründen der erschwerten Durchführbarkeit, verzichtet wurde. Diese Berechnungen sollen auch nur zusätzlich die anderen Ergebnisse unterstützen.

Welche praktische Bedeutung ergibt sich nun aus der gefundenen schnelleren Eliminierung der Sulfonamide, speziell der Depotsulfonamide, durch Diuretika aus dem Plasma? (In wieweit der Gewebsspiegel beeinflusst wird, kann anhand dieser Untersuchungen nicht entschieden werden.) Von dieser Möglichkeit könnte man z.B. Gebrauch machen, wenn während der Behandlung mit Sulfonamiden, und speziell mit Depotsulfonamiden, die sowieso sehr lange im Körper verweilen,

unerwünschte Nebenerscheinungen auftreten. Ich selbst konnte bei zwei Patienten von 41 behandelten nur eine leichte Übelkeit nach Verabreichung von Pallidin beobachten. Die heutigen im Gebrauch befindlichen Sulfonamide weisen zwar nur selten unerwünschte Nebenerscheinungen auf, aber sie sind eben doch von prinzipieller Bedeutung.

KAMATH, SHET und KULKARINI beobachteten bei 24 mit Sulfamethoxypyridazin behandelten Patienten 3 geringfügige und 4 schwere toxische Reaktionen. GRIEBLE und JACKSON beobachteten bei demselben Präparat Störungen wie Kopfschmerzen, erythematöse Hautausschläge, Fieber, Leibschmerzen, Schwindel, Nervosität, einen Todesfall infolge Hämoptoe und Oligurie und 3 Fälle schwerer psychischer Störungen. PAREKH und DIGA berichten von 8 Fällen mit akuter Psychose von 124 behandelten Pneumonie-Patienten mit Lederkyn. Psychotische Erscheinungen wiesen 40 Patienten auf, einer litt an visuellen Halluzinationen. Toxische Psychosen traten auch bei Verabreichung von Sulfapyridin und Sulfamethazin auf, und man schrieb die mögliche Sensibilisierung auf die Pyridin- und Methylgruppe. Lederkyn enthält beide diese Substanzen, und nachdem BOGER nachwies, dass es verstärkt im Liquor angereichert wird, wäre diese Rückwirkung denkbar. LITTLE vermutet, dass diese Rückwirkung zum Teil durch zerebrale Anoxie bedingt sein kann, die durch eine leichtere Bindung des Hämoglobins an eine Sulfonamid-Gruppe als an O_2 entstehen kann. Die Toxizität des Sulfamethoxypyridazins könnte durch eine vielleicht durch die Pneumonie vermehrt bestehende Anoxie verstärkt werden. VARTAK berichtet von Fällen mit Dilirium und Halluzinationen und in einem Fall mit anhaltendem Fieber. Die Erscheinungen verschwanden 48 Stunden nach Absetzen des Mittels. Diese Zeit könnte durch Gabe eines Diuretikums denkbar verkürzt werden.

Bei KAMATH klangen die Erscheinungen sogar erst 3 - 8 Tage nach Absetzen des Mittels ab. HAROLD berichtet über toxische Erscheinungen, die auf das hämopoetische System (Leukozytenverringerung) und auf die Haut (Erytheme) wirkten.

Heute sind natürlich bei den neuesten Sulfonamiden die Verträglichkeitsquoten wesentlich verbessert, es kommen aber immer wieder Fälle wenigstens mit allergischen Hauterscheinungen oder Beschwerden im Magen-Darm-Trakt vor.

Allerdings könnte man den Einwand erheben, dass auch die Diuretika Nebenwirkungen aufweisen. Bei den alten Quecksilberpräparaten und den Carboanhydrasehemmern war das auch noch oft der Fall. Letztere wirkten besonders ungünstig auf den Kaliumspiegel und brachten Acidose mit sich. Es kam zu Störungen des Elektrolythaushaltes, des Mineralstoffwechsels und des Wasserstoffwechsels und zu wenigen Fällen von Allergie bei den Sulfonamiddiuretika (JAHRMÄRKER).

Man kann aber sagen, dass bei der einmaligen, kurzzeitlichen und auch nicht notwendigen zu hohen Dosierung der Diuretika zur beschleunigten Ausschwemmung von Sulfonamiden aus dem Körper des Patienten, weder eine brüske Entwasserung mit Thromboemboliegefährdung noch andere wesentliche Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes auftreten werden.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die diuretische Beeinflussung eines langwirkenden Sulfonamides untersucht. Als Depotsulfonamid diente das Sulfanilidodiazin (Pallidin) und das Saluretikum Trichlormethiazid (Esmarin).

Der erste Teil der Arbeit befasst sich mit modernen Depotsulfonamiden und Diuretika, mit ihrer besonderen Wirkungsweise, ihrer Verweildauer und Ausscheidung im Organismus.

Die diuretische Beeinflussung des Esmarins auf Patienten, die mit dem Depotsulfonamid Pallidin über 3 Tage mit einer Gesamtdosis von 2,5 g behandelt wurden, wird anhand vergleichender Blutplasma- und Urinspiegel-Untersuchungen am 4. Tag der Behandlung nachgewiesen. Dazu wurden je 20 Fälle nur mit Depotsulfonamid und 21 Fälle zusätzlich mit Diuretikum behandelt.

Esmarin wurde am 3. Tag morgens verabreicht und von diesem Zeitpunkt an der Urin über 24 Stunden bis zum 4. Tag morgens gesammelt.

Es wurde festgestellt, dass der Blutplasma- und Urinspiegel bei den zusätzlich mit Diuretikum behandelten Patienten sowohl im "totalen" wie auch im "freien" und acetylierten Sulfonamidanteil niedriger lag als bei der nur mit Pallidin behandelten Patienten-Gruppe.

Der acetylierte Anteil im Blutplasma ist dabei am niedrigsten und der "freie" Sulfonamidanteil am wenigsten erniedrigt. Die Urinspiegelwerte der Diuretika-Patienten sind ebenfalls erniedrigt, wobei der Wert für "freies" Sulfonamid am niedrigsten liegt. Die Erniedrigung des Urinspiegels erklärt sich durch die erhöhte Verdünnung infolge der stark einsetzenden Diurese nach Esmaringabe, wie an den gemessenen Urinmengen über 24 Std. nachgewiesen wurde.

So ist der Gesamtsulfonamidgehalt des 24-Stunden-Sammelurins bei den Diuretika-Patienten in allen drei Anteilen erhöht.

Der Azetylierungsgrad für Blutplasma mit Diuretikum ist niedriger als der ohne Diuretikum. Im Urin ist er im gleichen Falle erhöht. Im Sammelurin ist er nur gering erniedrigt.

Die Berechnung der Clearance, die für den 24-Stunden-Urin erfolgte, ergab, dass sie für Patienten mit Diuretikum für den azetylierten Anteil am höchsten ist, für den "freien" nur wenig höher. Das ist ebenfalls ein Beweis für die schnellere Eliminierung des Sulfonamids.

V. EINZELWERTTABELLEN

I. Sulfonamid-Gehalt im Blutplasma nach 5maliger Gabe von je 0,5 g Pallidin über 4 Tage.

Einzel-werte	S.-Gehalt	mit Diur.	Einzel-werte	S.-Gehalt	ohne Diur.
"freies"S. mg%	acet. S. mg%	"totales"S. mg%	"freies"S. mg%	acet. S. mg%	"totales"S. mg%
5,68	1,04	6,76	3,73	2,66	6,39
5,68	0,02	5,71	7,13	0,00	6,88
3,43	0,22	3,65	6,10	0,39	6,49
3,16	1,21	4,37	4,92	0,71	5,63
5,26	0,08	5,34	5,08	4,71	9,25
3,06	0,20	3,27	5,96	0,00	5,61
4,69	0,49	5,18	7,10	1,57	8,67
2,04	0,20	2,24	7,00	2,25	9,25
3,52	0,00	3,33	3,25	0,01	3,26
5,57	0,00	5,36	3,76	0,00	3,69
2,59	0,64	3,23	2,16	0,61	2,77
3,61	0,50	4,10	1,76	1,05	2,81
3,06	0,00	0,94	1,95	4,67	6,62
2,68	0,61	3,29	1,40	2,03	3,44
2,17	0,55	2,73	2,94	0,67	3,61
3,24	1,12	4,36	2,23	0,50	2,73
4,94	0,00	4,05	2,16	0,00	2,16
3,96	2,04	6,00	4,67	0,49	5,16
3,28	0,00	2,94	3,57	1,21	4,78
1,86	0,42	2,28	3,09	0,06	13,70
3,39	0,00	2,14			
Durchschnitt:					
3,66	0,47	3,87	4,00	1,65	5,65
Fälle:					
21			20		

Das Diuretikum wurde in einer Dosis von 4 mg Esmarin am 3. Tag morgens verabreicht.

II. Sulfonamid-Gehalt im Urin nach 5maliger Gabe von je 0, 5 g Pallidin über 4 Tage.

Einzel-werte	S. -Gehalt	mit Diur.	Einzel-werte	S. -Gehalt	ohne Diur.
"freies"S. mg%	acet. S. mg%	"totales"S. mg%	"freies"S. mg%	acet. S. mg%	"totales"S. mg%
22, 09	11, 89	33, 98	35, 06	19, 57	54, 63
16, 62	10, 04	26, 67	54, 46	17, 44	71, 91
15, 84	9, 04	24, 88	28, 36	12, 62	40, 98
24, 01	19, 66	43, 67	60, 94	26, 84	87, 78
29, 15	5, 40	34, 55	36, 63	19, 04	55, 77
17, 40	12, 44	29, 84	15, 05	10, 27	25, 32
11, 40	9, 30	20, 71	16, 14	9, 52	25, 66
8, 18	8, 26	16, 44	20, 66	10, 87	31, 53
12, 48	8, 79	21, 27	21, 14	18, 18	39, 32
20, 45	4, 69	25, 14	23, 66	10, 96	34, 62
12, 09	9, 88	21, 97	27, 41	5, 48	32, 89
19, 14	2, 39	21, 53	10, 33	9, 42	19, 75
23, 49	15, 92	39, 41	11, 61	7, 48	19, 09
16, 92	27, 97	44, 89	5, 26	3, 22	8, 48
12, 09	5, 35	17, 44	16, 09	14, 70	30, 80
11, 83	9, 83	21, 66	17, 44	12, 97	30, 42
22, 01	6, 87	28, 88	8, 70	4, 74	13, 44
12, 79	12, 91	25, 70	23, 45	15, 31	38, 76
12, 88	8, 09	20, 96	20, 53	17, 70	38, 24
12, 75	12, 52	25, 27	33, 63	24, 57	58, 20
14, 31	6, 52	20, 84			
Durchschnittswerte:					
16, 57	10, 37	26, 94	24, 33	13, 54	37, 85
Fälle:					
21			20		

Das Diuretikum wurde in einer Dosis von 4 mg Esmarin am 3. Tag morgens verabreicht.

III. Sulfonamid-Gehalt im 24-Stunden-Sammelurin vom 3. - 4. Tag nach 5maliger Gabe von je 0, 5 g Pallidin über 4 Tage.

Einzel-werte	S. -Gehalt	mit Diur.	Einzel-werte	S. -Gehalt	ohne Diur.
"freies"S.	acet. S.	"totales"S.	"freies"S.	acet. S.	"totales"S.
mg	mg	mg	mg	mg	mg
291, 59	156, 95	448, 54	280, 48	156, 56	437, 04
83, 10	50, 20	133, 33	250, 52	80, 23	330, 76
253, 44	144, 64	398, 08	286, 72	127, 59	307, 32
268, 91	220, 19	489, 10	310, 79	136, 88	447, 67
320, 65	59, 40	380, 05	326, 00	169, 46	496, 35
227, 94	162, 96	392, 90	135, 46	92, 43	227, 85
204, 06	166, 47	370, 53	121, 05	71, 40	192, 45
196, 32	198, 24	394, 56	280, 67	109, 79	318, 45
237, 12	227, 43	464, 55	274, 82	236, 34	511, 16
337, 42	77, 39	414, 81	250, 79	116, 18	366, 97
184, 98	151, 11	336, 10	290, 54	58, 15	348, 69
373, 23	46, 64	419, 87	121, 89	112, 05	233, 94
305, 37	206, 97	512, 34	174, 15	112, 31	286, 46
169, 20	279, 72	448, 92	97, 31	59, 60	156, 91
122, 10	132, 56	254, 67	164, 76	226, 37	391, 14
108, 83	90, 46	199, 30	176, 14	131, 04	307, 14
330, 15	103, 11	433, 26	156, 60	85, 33	241, 94
127, 90	129, 18	257, 08	211, 05	137, 77	348, 82
162, 00	101, 08	262, 09	195, 03	168, 21	363, 24
95, 63	93, 92	189, 55	269, 04	196, 59	465, 63
157, 41	71, 79	229, 20			
Durchschnittswerte:					
217, 20	136, 70	353, 75	215, 10	129, 20	329, 72
Fälle:					
21			20		

Das Diuretikum wurde in einer Dosis von 4 mg Esmarin am 3. Tag morgens verabreicht.

IV. Clearance-Werte des 24-Stunden-Sammelurins.

Einzel-werte	S.-Gehalt	mit Diur.	Einzel-werte	S.-Gehalt	ohne Diur.
"freies"S. ml/min	acet. S. ml/min	"totales"S. ml/min	"freies"S. ml/min	acet. S. ml/min	"totales"S. ml/min
3, 56	10, 46	4, 61	5, 22	4, 08	4, 75
1, 02	14, 53	1, 62	2, 44	-----	3, 34
5, 13	4, 57	7, 57	2, 42	17, 86	3, 29
5, 90	12, 64	7, 77	4, 38	13, 38	15, 59
4, 23	51, 62	4, 94	4, 45	3, 53	3, 72
5, 17	5, 05	8, 30	1, 58	-----	2, 82
3, 02	23, 84	4, 98	1, 18	3, 29	1, 54
6, 69	68, 83	12, 93	2, 07	3, 39	2, 39
4, 68	-----	8, 43	5, 87	-----	10, 88
4, 20	-----	5, 37	4, 63	-----	6, 90
4, 95	16, 40	7, 24	9, 34	6, 61	8, 74
7, 17	66, 05	3, 71	4, 81	7, 35	5, 76
6, 93	-----	37, 85	6, 20	1, 67	3, 00
4, 38	31, 84	9, 48	4, 82	20, 37	3, 17
1, 58	68, 22	4, 49	3, 89	15, 60	6, 06
2, 33	5, 60	3, 17	2, 17	7, 20	3, 09
4, 64	-----	7, 41	5, 03	19, 50	7, 77
2, 24	4, 39	2, 97	3, 13	9, 65	4, 69
3, 41	-----	6, 19	3, 79	-----	9, 19
3, 57	15, 65	5, 77	6, 04	-----	10, 26
3, 22	-----	7, 43			
Durchschnittswerte:					
4, 19	26, 68	7, 69	4, 17	10, 10	5, 84
Fälle:					
21	15	21	20	14	20

V. Urin-Menge in 24 Stunden.

Einzelwerte mit Diuretikum	Einzelwerte ohne Diuretikum
ml Urin vom 3. - 4. Tag	ml Urin vom 3. - 4. Tag
1320	800
500	460
1600	750
1120	510
1100	890
1310	900
1790	750
2400	1010
1900	1300
1650	1060
1530	1060
1950	1180
1300	1500
1000	1850
1460	1270
920	1800
1500	400
1000	900
1250	950
750	800
1100	
Durchschnitt:	
1354, 76	1007
Fälle:	
21	20

VI. LITERATURVERZEICHNIS

Beenwkes H., de Vries H.: Praxis 47, 522 (1958)

Benzing H., Dennig H.: Med. Welt 11, 524 (1961)

Boger W.P., Strickland C.S., Gyle J.M.: Antib. Med. & Clin. Ther. 3, 378 (1956)

Brinkmann W., Linzenmeier G.: Die Medizinische 44, (1958)

Buchborn E., Bock K.D.: Diurese und Diuretika, Internat. Symposion, Herrenchiemsee, Juni (1958)

Bunge R.: Therap. Berichte 26, 195 (1954)

Burton B., Coben M.D.: Internat. Congress of Internat. Med. Basle, August 1960

Cherrick G.R., Grieble H.G., Jackson G.G.: New Engl. J. Med. 258, 1 (1958)

Ciba - GmbH: Salurese, Grundlagen und klin. Erf. in der Ödemther. sowie Hochdruckbeh. Aug. 1961, 7, 11, 13, 22, 135, 136

Dechant H.: Sulfonamidtherap., Wien, Springer Verlag (1949) 5, 9

Demoll M., Guye P.: Schweiz. Med. Wschr. (1944) 488

Dennig H., Hangleiter H.: Sulf. u. Pen., Strep. in der Inneren Med., Haug Verlag Berlin-Tüb. -Saulgau (1949)

Dennig H., Waltz H.: Med. Klin. 53, 11 : 419 (1958)

Dicher S.E.: London F.R. Winton (1956)

Domagk G.: Münch. Med. Wschr. 100, 1 : 16 (1958)

Domagk G., Hegler: Chemther. bakt. Inf. 3. Aufl. Leipzig 1944

Dost F.H. Der Blutspiegel, Leipzig 1953

Druckrey H., Küpf-Müller: Dosis u. Wirkung, Pharmazie 1. Ergeb. 8. Beil., Berlin 1949

Druey J., Oesterheld G.: Helvet. Chim. Acta 25, 753 - 60 (1942)

Egger P.: Helvet. Med. Acta, Ser. A. Suppl. 17 Beil. zu 12, 6 (1945)

Eggleton M.G., Pappenheimer J.R., Winton F.R.:
J. Physiol. 99, 135 (1940)

Ehrenreich P., Haschek H.: Wien. Klin. Wschr. 68, 3 : 45 (1956)

Esselier H.F., Hunziker H., Goldsand R.:
Schweiz. Med. Wschr. 88, 33, 813 (1958)

Finland M., Jones W.F., Ziai W.:
J. of Med. Sc. 234, 505 (1957)

Foerster D.K., Martin W.J., Mc. Gucklin W.F., Nichols D.R.:
Proc. Staff Meetings Mayo Clinic 31, 678 - 83 (1956)

Ford R.V.: Am. J. of Cardiol. 5, H. 3, 407 (1960)

Frisk A.R., Wassen A.: Antib. Annual 1956/57 424

Frisk R., Helander S., Sjörgren B.:
Nord. Med. 29, 639 (1946)

Fuchs M.: A Review of the Thiazide Pharmak.

Gaunt R.: Comp. stud. on the pharm. effects of new diuretics.
Symposion 1959, Diurese u. Diur. S. 183

Gertler W.: Klin. Wschr. 1939 1089

Goldhammer H.: Dtsch. Med. Wschr. 1488, 91 - 94 (1958)

Gottschalk C.W., Mylle M.: Am. J. Physiol. 196, 927 (1959)

Gottschalk C.W., Mylle M.: Science 128, 594 (1958)

Grieble H.J., Jackson G.G.: New Engl. J. Med. 268, 1 - 7 (1958)

Grunke W.: Die Anw. d. S. in d. Inneren Med. u. ihren Grenzgeb., Wiss. Verlgsges. Stuttgart 1949, 18 - 36

Gruppe Chem. Pharmakol. Fa. F. Hoffmann-La Roche Basel:
Anleitung zur Best. von S. in Blut u. Urin 20.7.1959

Hagermann G.: Nord. Med. 22, 1223 (1944)

Hanslik L., Poppe A. Harold O. Perry, Winkelmann R.K.:
Münch. Med. Wschr. 100, 44:1704 (1958)

Rochester M.: J.A.M.A. Jan. 10, 112 - 32 (1959)

Heilmeier L., Walter A.M.: Alm. f. ärztl. Fortb. 1956 207 - 32

Heilmeier L.: Medici 11, 676 (1947)

Hessler W.: Schweiz. Med. Wschr. 1944 1051

Hepding L., Hoffmann A., Wahlig H.:
Arzneimittelf. 10, 440 (1960)

Hepding L.: Ärztl. Forschung 15, 6, I/274-76 (1961)

Hinrichs K.J.: Bbl. Chir. 77, 257 (1952)

Jackson G.: Current Therapeutics Sept. (1958) 345

Jahrmärker H.: Symposion Diurese u. Diur. (1959) 191

Janke R.G., Hansa A.: Wiener Med. Wschr. 105, 843 (1955)

Jones F., Finland M.: Ann. New York Acad. Sc. 69, 3 : 473 (1957)

Kamath P.G., Shet U.K., Shah M.J., Kulkarini B.S.:
Indian J. of Med. Sc., Vol. 12, 11, 892 (1958)

Kimig J.: Wien. Med. Wschr. 1950, 85

Kirchhoff: Berliner Mediz. Sdr. 4 (1961) Prakt. Hin.

Klamroth J.: Dtsch. Med. Wschr. 1949, 1503

Klein P.: Dtsch. Med. Wschr. 11, 445 (1954)

Knick B.: Münch. Med. Wschr. 102, 33, 1550 (1960)

Konrads J.: Med. Klin. 56, 3, 109 - 10 (1961)

Litchfield J.F.: Exp. de Lab. av. la Sulfaméthoxypyridazine.
Prem. Congr. Intern. de Chim. Genéve, Suisse
1 12. Sept. 1959

Lang W.: Monatsk. f. d. ärztl. Fortb. 9, 5 : 218 (1959)

Lehr D.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 58, 11 (1945)

Lehr D.: J. of Urol. 55, 548 (1946)

Lehr D.: Sdr. aus Ther. Ber. 26, 158 (1954)

Little S.C.: J.A.M.A. 119, 467 - 74 (1942)

Loop W.: Mat. Med. Nordmark 14 (1955)

Losse H., Wehmeier H.: Antihyp. Wirkung d. Diur. Symposion 1959 Diurese u. Diuret. 313

Maloni R.L., Sullivan L.P., Wilde W.S.: Physiologist 1, 58 (1957)

Meier R., Allemann O.: Schweiz. Med. Wschr. 71, 1518 (1941)

Merck: Informationsblatt über Pallidin

Merck: Informationsblatt über Esmarin Okt. 1960

Nabert-Bock G.: Arzneimittelf. 8, 2 : 79 (1958)

Neipp L., Padowetz W., Sackmann W., Tripod J.: Schweiz. Med. Wschr. 88, 34 (1958)

Nichols R.L., Jones W.F., Finland M.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 92, 637 - 40 (1956)

Nichols R.L., Finland M.: J. Lab. Clin. Med. 49, 410 - 21 (1957)

Ochwadt B.: Symposion Diurese u. Diur. (1959) 1

Origel S.N.: Clin. Ev. of Trichlormethiazide in Ed. of Pregnancy. Av. Vallarta 2759 Gua. Jal. Mexiko Okt. 1960

Pappenheimer J.R.: Klin. Wschr. 33, 362 (1955)

Pappenheimer J.R., Kinter W.B.: Am. J. Physiol. 185, 377 (1956)

Parekh J.G.: Personal communication

Parekh J.G., Diga A.: Indian J. of Med. Sc. Vol. 12, 11, 898 (1958)

Pitts R.F.: Physiol. u. Pharm. des Ionenaustausch. i.d. Niere. Symp. Diurese u. Diuretika 1959, 143

Pitts R.F., Sartorius O.W.: Pharm. Rev. 2, 161 (1950)

Pitts R.F., Alexander R.S.: Am. J. Physiol. 142, 648 (1944)

Pitts R.F., Krück F., u.a.: J. Pharm. Ex. Ther. 123, 89 (1958)

Portwich F., Büttner H.: Arch. exp. Path. u. Pharm. Bd. 229, 75 - 81 (1956)

Portwich F., Büttner H., Paulin J.: Arch. Exper. Path. u. Pharm. 227, 123-28 (1955)

Preuschoff S.: Diss.: Untersuchung über Res. u. Auss. verh., spez. unter Berücks. d. Clearan. b. neueren Sulfonamiden
München 1961

Rentchnick: Schweiz. Med. Wschr. 88, 362 - 68 (1958)

Reubi F.: Anw. v. Diuret. b. Nierenkranken Symp. Diurese u. Diur. 1959, 276

Roblin R.O.: Am. New York Acad. Sc. 71, 321 (1958)

Roepke R.R., Maren Th.H., Mayer E.: Ann. New York Acad. Sc. 69, 457 (1957)

Romero E.: Med. Clin. 1, 25 (1957)

Röttger H.: Arzneimittelf. 1, 225 (1952)

Scheerer A.: Med. Mschr. 12, 10 : 682 (1958)

Schering AG, Berlin: Mitteilungsblatt ü. Durenat 1961

Schoog M.: Arzneimittelf. 8, 197 (1958)

Schwartz W.B., Falbriard A., Relman A.S.: Clin. Invest. 37, 744 (1958)

Scuch J.V.: Proc. Soc. ex. Biol. Med. 55, 197 (1944)

Sheth U.K., Kulkarini B.S., Kalmath P.G.: Antib. Med. Clin. Ther. 5, 10 : 604 (1958)

Sherlock M.H., Sperber N., Topliss J.: Sep. Exp. Vol. XVI/5 184 (1960) Birkh. Verlag, Basel

Sjörgren B., Örtenbald B.: Acta chem. scand. (Copenh.) 1, 605 (1947)

Smith H.W.: The kidney, structure a. function in health a. disease. New York 1951

Soehring K.: Nat. For. u. Med. i. Dtschld. von 1939 - 46 Bd. 63. Pharm. u. Tox. Teil 3, S. 79 - 98

Steinmann B.: Schweiz. Med. Wschr. 1945, 230

Strunk I.: Berl. Med. 1, 1 : 12 (1958)

Taylor R.M., Winbury M.M.: Nature, 13 (1960)

Teorell T.: Arch. int. Pharm. dyn. 57, 205, 226 (1937)

Thurau K., Kramer K.: Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 77 (1959)

Thurau K., Deetjen P., Kramer K.: Pflügers Arch. ges. Physiol.

Torres Ruiz A.: Münch. Med. Wschr. 1958, 1611 - 15

Torres Ruiz A.: Med. Welt 7, 343 - 46 (1961)

Ullrich K.J.: Symp. Diurese u. Diuretika 1959 21

Ullrich K.J., Egler F.W.: Pflügers Arch. Physiol. 267, 491 (1958)

Ullrich K.J., Hilger H.H., Klümper J.D.: Pflügers Arch. Physiol. 267, 244 (1958)

Vartak S.D.: Personal communication

Walter A.M.: Bakteriost. Wirksamkeit u. Pharm. dyn. d. neuen Sulfonamide

Walter A.M.: Ärztl. Fortb.: Mod. Sulf. u. S. Kombinat.

Wirtz H., Hargitay B., Kuhn W.: Helvet. physiol. pharm. acta 9, 196 (1951)

Wirtz H.: Helvet. physiol. pharm. acta 11, 20 (1953)

Wirtz H.: Helvet. physiol. pharm. acta 14, 353 (1956)

Witzgall H.: Ärztl. Wschr. Jhg. 8, 27, 643 (1953)

Herrn Privat-Dozent Oberarzt Dr. LANG danke ich für die freundliche Überlassung des Themas, die Unterstützung, die mir bei der Durchführung der Arbeit zuteil wurde und die Übernahme des Referates.

Mein Dank gilt auch der Firma Merck für die kostenlose Bereitstellung der Präparate Pallidin und Esmarin.

L E B E N S L A U F

Am 31.1.1938 wurde ich als Tochter des Fleischermeisters Richard Knispel und seiner Ehefrau Emma, geb. Schulz, in Schwiebus, Kreis Züllichau, geboren.

Ich besuchte dort die Volksschule nur 4 Monate bis zur Umsiedlung im Januar 1945 nach Bad Kösen/Saale. In Bad Kösen besuchte ich 8 Jahre die Grundschule, um dann nach weiteren 4 Jahren Oberschule in Naumburg/Saale mein Abitur im Mai 1956 zu bestehen.

Wegen verschiedener Ablehnungen zum Studium in der Sowjetzone verliess ich diese im Herbst 1956 und kam nach Westdeutschland.

Nach einem 5-monatigen Lehrgang an der Oberschule in Laasphe/Westfalen bestand ich dort die Ergänzungsprüfung zum sowjetzonalen Abitur und begann das Studium der Medizin an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn im SS 1957. Nach 3 Semestern wechselte ich zur Zahnmedizinischen Fakultät über und legte in Marburg/Lahn das zahnmedizinische Physikum nach 6 Semestern ab. Ich wechselte die Universität und bestand nach weiteren 5 Semestern an der Münchner Maximilians-Universität mein zahnärztliches Staatsexamen.